

enrichie en oxadiazole est de nouveau distillée jusqu'à ce qu'une fraction ne se trouble plus par addition de $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$.

Le mélange recueilli est saturé de sulfate d'ammonium. La couche surnageante décantée, pesant 21 g et contenant environ 70% d'oxadiazole, est introduite dans une solution renfermant 100 g de CdCl_2 dans 80 ml d'eau. Le précipité formé est filtré et convenablement séché. On recueille de cette manière 34,5 g (65%) du composé $\text{C}_2\text{H}_2\text{ON}_2$, CdCl_2 .

$\text{C}_2\text{H}_2\text{N}_2\text{O}$, CdCl_2 Calc. C 9,50 H 0,80 N 11,00% Tr. C 10,20 H 1,30 N 10,99%

Oxadiazole-1,2,4. La solution dans l'eau froide du composé cadmique est distillée sous vide à 30° jusqu'à élimination complète de l'oxadiazole. Celui-ci est isolé du distillat par saturation par $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$. Après séchage sur CaCl_2 et distillation, on recueille 13,2 g (6,4%) d'oxadiazole, Eb. 87°.

$\text{C}_2\text{H}_2\text{ON}_2$ Calc. C 34,30 H 2,85 N 40,00% Tr. C 34,41 H 2,95 N 39,99%

SUMMARY

1,2,4-Oxadiazole (V) has been prepared by formylation of formamidoxime with acetic-formic anhydride and cyclization of the O-formyl derivative VI. Some N-formyl-formamidoxime (VII) is formed during this reaction. Isolated by the salting out of its aqueous solution the crude oxadiazole is purified by means of its addition product with CdCl_2 , which yields pure oxadiazole by steam distillation and subsequent salting out.

Union Carbide European Research Associates, s. a.
95, rue Gatti de Gamond,
Bruxelles 18

52. Synthese und pharmakologische Wirkung einiger 4-substituierter 1-Arylamino- und 1-(2-Pyridylamino)-glutarimide

von J. Büchi, H. Mühle, H. Braunschweiger und P. Fabiani

(7. XII. 61)

1. Einleitung

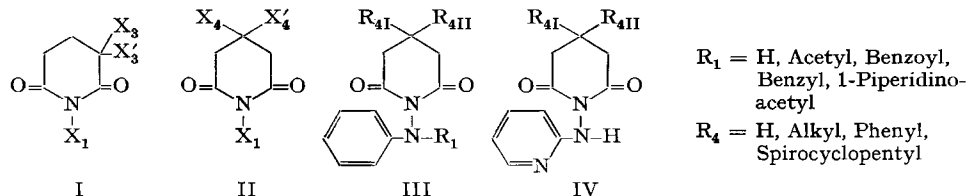
In den letzten Jahren sind die Imide der Dicarbonsäuren als potentiell auf das Zentralnervensystem wirksame Substanzen von verschiedener Seite eingehend bearbeitet worden. Einige Derivate der Malon-, Succin- und Glutarimide zeigten denn auch interessante biologische Eigenschaften; insbesondere die pharmakologische Wirkung der Glutarimide ist je nach der Stellung der Substituenten recht unterschiedlich. Bei den in 3-Stellung disubstituierten Glutarimiden I, z. B. sehr ausgesprochen beim 3-Äthyl-3-phenyl-glutarimid, tritt schlafmachende¹⁾, bei den in 4-Stellung dialkylierten II, z. B. beim 4-Methyl-4-äthyl-glutarimid, zentralerregende²⁾ Aktivität auf. Interessant ist das antagonistische Verhalten der beiden zuletzt erwähnten Verbindungen³⁾.

1) E. TAGMANN *et al.*, *Helv.* 35, 1235, 1541 (1952); 37, 185 (1954); E. URECH *et al.*, *Helv.* 36, 1809 (1953); J. KEBRLE & K. HOFFMANN, *Helv.* 39, 767 (1956); K. HOFFMANN *et al.*, *Verh. Naturforsch. Ges. Basel* 67, 479 (1956).

2) F. H. SHAW *et al.*, *Nature* 169, 712 (1952); 174, 402 (1954); T. C. SOMERS, *ibid.* 178, 996 (1956).

3) H. H. FREY *et al.*, *Arzneimittel-Forsch.* 6, 683 (1956).

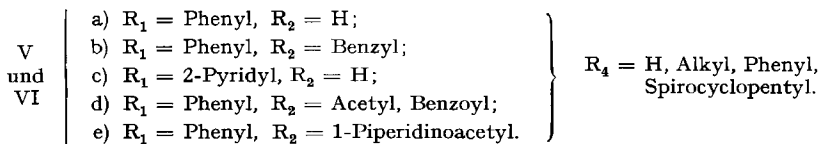
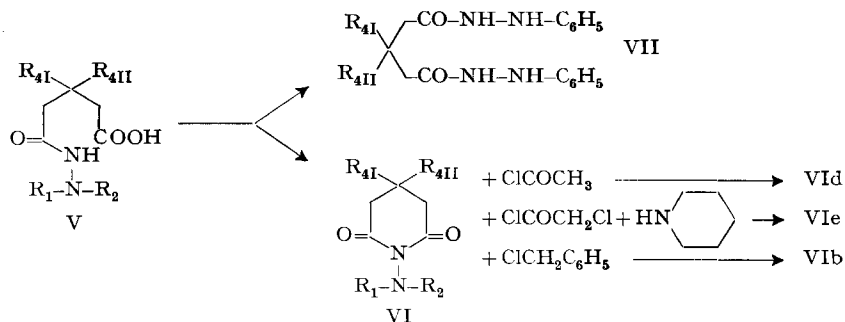
Die bis jetzt bekannt gewordenen Glutarimide sind fast ausnahmslos in 1-, 3- und 4-Stellung⁴⁾ durch Alkyl-, Aryl-, Aminoalkyl-, heterocyclische Reste usw. substituiert (allgemeine Formeln I und II). Da in vielen Arzneimitteln⁵⁾ (z. B. *Analgetica*, *Antipyretica*, *Tuberculostatica* usw.) die Hydrazingruppe enthalten ist, interessierten wir uns für die noch nicht bekannten 4-substituierten 1-Arylamino- und 1-(2-Pyridyl-



amino)-glutarimide III und IV, die ja auch Hydrazinderivate sind. Gleichzeitig hofften wir mit deren pharmakologischer Untersuchung einen weiteren Einblick in den Zusammenhang zwischen Konstitution und Wirkung zu erhalten.

2. Synthese der 4-substituierten 1-Phenylamino- und 1-(2-Pyridylamino)-glutarimide

Zur Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formeln III und IV dienen uns die zur Darstellung von Glutarimiden⁶⁾ bekannten Methoden. Folgendes Verfahren hat sich am besten bewährt: Die betreffenden β -mono- und β,β -di-substituierten Glutarsäuren⁷⁾ wurden mit Acetylchlorid⁸⁾ in ihre Anhydride übergeführt; diese



⁴⁾ E. P. 768 821 (1956), 768 840 (1957); W. KUNZ *et al.*, *Arzneimittel-Forsch.* **6**, 426 (1956); P. G. MARSHALL & K. VALLANCE, *J. Pharm. Pharmacol.* **7**, 406 (1956); CH. WILSON *et al.*, *J. Amer. pharm. Assoc. (Sci. Ed.)* **43**, 246, 547 (1954); **39**, 450 (1950).

⁵⁾ A. EBNÖTHER, E. JUCKER, E. RISSI, J. RUTSCHMANN, E. SCHREIER, R. STEINER, R. SÜESS & A. VOGEL, *Helv.* **42**, 918 (1959); E. JUCKER, *Angew. Chem.* **71**, 321 (1959).

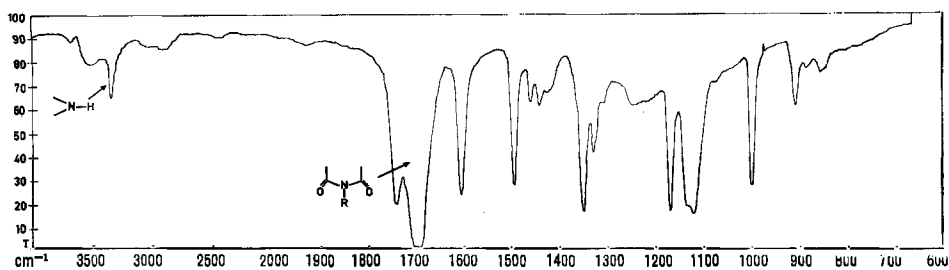
⁶⁾ Übersicht über die Synthesemethoden, siehe E. KLINGSBERG, *Pyridine and its Derivatives*, 1. Teil, S. 321, Interscience Publ., New York 1960.

⁷⁾ *Org. Synth.* **37**, 40 (1951).

⁸⁾ *Org. Synth.*, Coll. Vol. **II**, 560 (1943).

wurden in benzolischer Lösung⁹⁾ mit Phenyl- resp. 2-Pyridyl-hydrazin¹⁰⁾ zu den β -substituierten Glutarsäure-monophenyl- resp. mono-(2-pyridyl)-hydraziden Va und Vc aufgespalten, die ohne nähere Charakterisierung direkt cyclisiert wurden. Bei den β -substituierten Glutarsäure-monophenylhydraziden Va, die die 4-substituierten 1-Phenylamino-glutarimide VIa ergaben, gelang dies am besten durch trockenes Erhitzen¹¹⁾ auf 180–190° während 15–20 Minuten. Dabei bildeten sich als Nebenprodukte die β -substituierten Glutarsäure-bis-phenylhydrazide VII. Am stärksten störte diese Nebenreaktion bei der Cyclisation des einfachsten Vertreters dieser Reihe, dem 1-Phenylamino-glutarimid (VIa, R₄=H). In diesem Falle erreichten wir eine Ausbeute von höchstens 30–35% für VIa, während sich VII zu ca. 35–40% bildete¹²⁾. Bei den in 4-Stellung substituierten 1-Phenylamino-glutarimiden bildeten sich die höher schmelzenden Nebenprodukte höchstens zu 5%. Die Trennung von VIa und VII gelang durch fraktionierte Kristallisation aus Alkohol, in welchem die Hydrazide VII viel schlechter löslich sind. Bei Versuchen, die 1-Phenylamino-glutarimide VIa mit Hilfe von β -substituierten Glutarsäuredichloriden⁵⁾, Phenylhydrazin und Triäthylamin herzustellen, konnten wir nur die betreffenden Glutarsäure-bis-phenylhydrazide VII isolieren. Sehr gut eignete sich unsere Methode zur Cyclisation der β -substituierten Glutarsäure-mono-(2-pyridyl)-hydrazide Vc zu den 1-(2-Pyridylamino)-glutarimiden VIc; hier traten nie höher schmelzende Nebenprodukte vom Typus VII auf.

Die dargestellten 1-Phenylamino- und 1-(2-Pyridylamino)-glutarimide VIa und VIc kristallisierten aus Alkohol verschiedener Konzentration meist in schönen Prismen. Im IR.-Spektrum¹³⁾ war bei den Verbindungen VIa die NH-Bande bei 2,98 μ und die in zwei gut ausgeprägten Einzelbanden [5,72 μ (w) und 5,88 μ (s)] aufgespaltene C=O-Bande sichtbar. Dies ist für N-substituierte Glutarimide charakteristisch¹⁴⁾. Durch alkalische Hydrolyse mit 2N Kalilauge¹⁵⁾ erhielt man die β -substituierten Glutarsäure-monophenylhydrazide Va.



IR.-Spektrum von N-Anilino-glutarimid

⁹⁾ F. SALMON-LEGAGNEUR, Bull. Soc. chim. France 1952, 994.

¹⁰⁾ R. G. FARGHER & R. FURNESS, J. chem. Soc. 107, 691 (1915).

¹¹⁾ B. HÖTTE, J. prakt. Chem. [2] 35, 294 (1887), hatte dieses Verfahren zur Synthese von 1-Phenylamino-succinimid angewendet.

¹²⁾ Nach K. VON AUWERS, Liebigs Ann. Chem. 443, 313 (1925), verhalten sich die Glutarsäure-monoanilide ähnlich.

¹³⁾ Aufgenommen von Hrn. Dr. CL. BÉGUIN, Dr. A. WANDER AG., Bern.

¹⁴⁾ J. KEHRLE, K. SCHMID, K. HOFFMANN, J. P. VUILLEUMIER & K. BERNHARD, Helv. 42, 417 (1959).

¹⁵⁾ S. G. SIRCAR, J. chem. Soc. 1927, 600.

1-(N-Acetyl-N-phenylamino)-glutarimid (VI_d) liess sich in guter Ausbeute sowohl aus VI_a mit Acetylchlorid¹⁶⁾, als auch aus Va durch Cyclisation mit Acetylchlorid⁹⁾ herstellen. Für die Synthese der 4-substituierten 1-(N-Phenyl-N-piperidinoacetyl-amino)-glutarimide VI_e bewährte sich das zweistufige Verfahren von BÜCHI & PERAZZI¹⁶⁾. Die Verbindungen VI_a wurden mit Chloracetylchlorid in die 4-substituierten 1-(N-Chloracetyl-N-phenyl-amino)-glutarimide übergeführt und durch Behandeln mit Piperidin zu den öligen Basen VI_e umgesetzt, deren Hydrochloride auskristallisierten. Die direkte Einführung eines Benzylrestes in 1-Phenylamino-glutarimid VI_a mit Benzylchlorid unter Anwendung von Natriumamid oder Natriumhydrid als Kondensationsmittel in abs. Toluol gelang nur schlecht. Deshalb sind wir zur Darstellung der 4,4-disubstituierten Glutarimide VI_b von den β,β -disubstituierten Glutarsäure-mono(N₁-benzyl)-phenylhydraziden V_b ausgegangen, die sich durch trockenes Erhitzen oder Behandlung mit Acetylchlorid mit befriedigenden Ausbeuten cyclisieren liessen.

3. Experimenteller Teil

Die Smp. sind auf dem Block bestimmt und nicht korrigiert. Die Analysen wurden von Herrn W. MANSER, Org.-chem. Laboratorium der ETH, ausgeführt.

a) 4-Substituierte 1-Phenylamino-glutarimide (VI_a): 1-Phenylamino-glutarimid (Tabelle 1, Nr. 1). – Glutarsäure-monophenylhydrazid (Va): Zu 57 g Glutarsäureanhydrid in 400 ml abs. Benzol gab man tropfenweise unter Rühren 54 g frisch destilliertes Phenylhydrazin in 100 ml Benzol. Unter Erwärmung kam die Reaktion in Gang; nachdem alles Phenylhydrazin zugegeben war, fiel Va kristallin aus. Der Niederschlag wurde scharf abgenutscht, 2mal mit je 50 ml Benzol gewaschen und aus 60-proz. Äthanol umkristallisiert. Smp. 121–123°; Ausbeute 100 g (90% d. Th.).

1-Phenylamino-glutarimid (VI_a): 10,2 g Glutarsäure-monophenylhydrazid Va wurden in einem Langhalsrundkolben in einem Ölbad langsam auf 140° erwärmt. Nach 5 Min. bei dieser Temperatur ging man allmählich auf 170–180°. Nach ca. 3 Min. bildeten sich am Kolbenhals Wassertröpfchen; nach 13–15 Min. liess man langsam abkühlen und nahm in 130 ml heissem Alkohol auf, worauf ein Teil des Glutarsäure-bis-phenylhydrazids VII auskristallisierte. Das auf 60 ml eingeeengte Filtrat ergab weitere Mengen VII. Nach weiterem Einengen auf 40–50 ml begann das gewünschte 1-Phenylamino-glutarimid (VI_a) in grossen Prismen, zum Teil noch mit VII verunreinigt, auszukristallisieren; es wurde noch einmal aus Alkohol fraktioniert kristallisiert. Ausbeute: ca. 40% VII vom Smp. 216–217°¹⁷⁾ und 35% VI_a vom Smp. 143–145°. Zur Analyse wurde VI_a noch einmal aus Alkohol umkristallisiert (siehe Tab. 1, Nr. 1).

Analog wurden die Verbindungen Nr. 5, 10, 14 und 17 (Tab. 1) mit durchschnittlichen Ausbeuten von 50–60% hergestellt.

b) 4-Substituierte 1-(2-Pyridylamino)-glutarimide (VI_c): 1-(2-Pyridylamino)-4,4-dimethylglutarimid (Tabelle 1, Nr. 6). – β,β -Dimethylglutarsäure-mono-(2-pyridyl)-hydrazid (Vc): Zu 14,2 g β,β -Dimethylglutarsäureanhydrid⁴⁾ liess man 11 g 2-Pyridylhydrazin wie oben beschrieben, zutropfen. Nach Zugabe von Aceton trat Kristallisation ein: 19,3 g (77%) rohes VI_c vom Smp. 144–149°.

1-(2-Pyridylamino)-4,4-dimethylglutarimid: 15 g rohes Vc wurden in einem Rundkolben 5 Min. auf 150°, dann langsam bis auf 210° erhitzt. Nach 20 Min. liess man abkühlen, nahm die Schmelze in 250 ml Chloroform auf und schüttelte die sauren Anteile mit 2N Sodalösung aus. Nach dem Abdestillieren der mit Natriumsulfat getrockneten Chloroformlösung verblieb ein öliger Rückstand, der nach kurzer Zeit kristallisierte. Umkristallisation aus Alkohol ergab 10 g (71%) 4,4-dimethyliertes VI_c vom Smp. 190–195°. Zur Analyse wurde noch 2mal aus Alkohol kristallisiert; Smp. 196°.

In gleicher Weise wurden die Verbindungen Nr. 11, 15 und 18 (Tab. 1) dargestellt. Ausbeuten durchschnittlich 65–70%.

¹⁶⁾ J. BÜCHI & G. PERAZZI, Helv. 41, 39 (1958).

¹⁷⁾ J. SCHREIBER, Ber. deutsch. chem. Ges. 44, 2427 (1911).

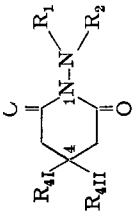


Tabelle 1. 4-substituierte und unsubstituierte 1-Phenylamino- und 1-(2-Pyridylamino)-Glutarimide (VI)

Nr.	Strukturformel			Smp. (krist. aus)	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Elementaranalyse						
	R ₁	R ₂	R _{4I}			R _{4II}	Berechnet			Gefunden		
						C%	H%	N%	C%	H%	N%	
1		H-	H-	H-	144-145° (Äthanol)	C ₁₁ H ₁₃ O ₂ N ₂ (204,23)	64,69	5,93	—	64,61	6,03	—
2		CH ₃ -CO-	H-	H-	130-131° (Äthanol 70%)	C ₁₃ H ₁₄ O ₃ N ₂ (246,27)	63,40	5,73	—	63,43	5,84	—
3			H-	H-	183-184° (Äthanol)	C ₁₈ H ₁₆ O ₃ N ₂ (308,34)	70,11	5,23	—	70,36	5,24	—
4			H-	H-	214-216° (Zers.) (Aceton-Äther-Äthanol)	C ₁₈ H ₂₀ O ₃ N ₃ Cl (365,87)	59,09	6,61	—	58,91	6,51	—
5		H-	CH ₃ -	CH ₃ -	114-115° (Äthanol 75%)	C ₁₃ H ₁₆ O ₂ N ₃ (232,28)	67,22	6,94	12,06	67,06	7,07	12,09
6		H-	CH ₃ -	CH ₃ -	196° (Äthanol)	C ₁₃ H ₁₅ O ₃ N ₃ (233,27)	61,78	6,48	18,02	61,82	6,50	18,03
7			CH ₃ -	CH ₃ -	166-167° (Äthanol 80%)	C ₃₀ H ₂₀ O ₃ N ₂ (336,39)	71,41	5,99	8,33	71,48	6,15	8,31
8			CH ₃ -	CH ₃ -	165-166° (Äthanol 80%)	C ₃₀ H ₂₂ O ₂ N ₂ (322,41)	74,51	6,88	8,69	74,36	6,98	8,66

Tabelle 1, Fortsetzung

Nr.	Strukturformel				Smp. (krist. aus)	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Elementaranalyse						
	R ₁	R ₂	R ₄₁	R ₄₁₁			Berechnet		Gefunden				
9			CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	210-213° (Zers.) (Aceton-Äther-Äthanol)	C ₃₀ H ₂₈ O ₃ N ₃ Cl (393,92)	60,98	7,17	—	61,03	7,25	—	—
10		H-	CH ₃ -	CH ₃ -	99-101° (Äthanol 60%)	C ₁₄ H ₁₈ O ₂ N ₂ (246,31)	68,27	7,37	11,37	68,08	7,30	11,39	—
11		H-	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	137-138° (Benzol-Petroläther)	C ₁₃ H ₁₇ O ₂ N ₃ (247,30)	63,14	6,93	—	63,15	6,93	—	—
12			CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	112-113° (Äthanol 75%)	C ₃₁ H ₂₄ O ₂ N ₂ (336,43)	74,96	7,19	—	74,91	7,22	—	—
13			CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	193-195° (Aceton-Äther)	C ₂₁ H ₃₀ O ₃ N ₃ Cl (407,95)	61,63	7,41	—	61,50	7,34	—	—
14		H-			131-132° (Äthanol)	C ₁₅ H ₁₈ O ₂ N ₂ (258,32)	69,74	7,02	—	69,60	6,97	—	—
15		H-			172-173° (Äthanol 80%)	C ₁₄ H ₁₇ O ₂ N ₃ (259,31)	64,84	6,61	16,21	64,75	6,57	16,25	—
16					220-221° (Zers.) (Äthanol-Äther)	C ₃₂ H ₃₀ O ₃ N ₃ Cl (419,96)	62,92	7,20	—	63,01	7,34	—	—
17		H-		H-	137-138° (Äthanol)	C ₁₇ H ₁₆ O ₂ N ₂ (280,33)	72,84	5,75	—	73,00	5,64	—	—
18		H-		H-	201-203° (Äthanol 70%)	C ₁₈ H ₁₅ O ₂ N ₃ (281,32)	68,31	5,38	—	68,32	5,47	—	—

c) 1-(*N*-Acetyl-*N*-phenylamino)-glutarimid (VI d). – 1) Durch Acetylierung von 1-Phenylamino-glutarimid (VI a): 6 g VI a und 5 g Acetylchlorid in 30 ml abs. Benzol wurden 8–10 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurden Benzol und überschüssiges Acetylchlorid im Vakuum entfernt und der Rückstand in 200 ml Chloroform aufgenommen. Man wusch mit Sodalösung und Wasser und trocknete die org. Phase mit Natriumsulfat. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms verblieb ein Öl, das nach kurzer Zeit kristallisierte. Durch Umkristallisation aus 70-proz. Alkohol erhielt man 4,7 g (65%) 1-(*N*-Acetyl-*N*-phenylamino)-glutarimid vom Smp. 130–131°. Zur Analyse wurde noch einmal aus 70-proz. Alkohol umkristallisiert (Tab. 1, Nr. 2).

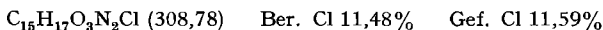
2) Durch Cyclisation von Glutarsäure-monophenylhydrazid (Va): 9 g Va und 50 ml Acetylchlorid wurden 5–10 Min. stehengelassen, wobei fast vollständige Lösung eintrat. Nun erwärmte man 45 Min. unter Rückfluss. Das überschüssige Acetylchlorid wurde abdestilliert und der Rückstand auf die übliche Art aufgearbeitet. Der ölige Rückstand kristallisierte aus 70-proz. Alkohol. Smp. 130–131°; Misch-Smp. mit vorhergehendem Präparat ohne Drepression; Ausbeute 7,4 g (75%).

Analog wurden durch direkte Einführung der Benzoylgruppe die Verbindungen Nr. 3 und 7 (Tab. 1) hergestellt.

d) 1-(*N*-Benzyl-*N*-phenylamino)-4,4-dimethyl-glutarimid (VI b). – Aus 10 g β,β -Dimethylglutarsäureanhydrid und 14,8 g N_1 -Benzyl-phenylhydrazin¹⁸⁾ erhielt man unter üblichen Bedingungen 17,8 g (72%) β,β -Dimethyl-glutarsäure-mono-(N_1 -benzyl)-phenylhydrazid Vb vom Smp. 84–87°. – 10 g davon wurden in einem Langhalsrundkolben 20 Min. auf 220–230° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde wie üblich aufgearbeitet. Durch Umkristallisation aus Alkohol erhielt man 7 g (75%) VI b: Prismen vom Smp. 165–166°; aus 80-proz. Alkohol Smp. 166–167° (Tab. 1, Nr. 8).

Die Cyclisation von Vd zum Imid VI d gelang auch durch 15 Min. langes Kochen unter Rückfluss mit der 30fachen Menge Acetylchlorid. Aufarbeitung wie bei c).

e) 1-(*N*-Phenyl-*N*-piperidinoacetyl-amino)-4,4-dimethyl-glutarimid (VI e). – 1-(*N*-Chloracetyl-*N*-phenyl-amino)-4,4-dimethyl-glutarimid: 5 g 1-Phenylamino-4,4-dimethyl-glutarimid in 30 ml abs. Benzol kochte man 8 Std. unter Rückfluss mit 3,5 g Chloracetylchlorid. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 4,9 g (75%) 1-(*N*-Chloracetyl-*N*-phenylamino)-4,4-dimethyl-glutarimid vom Smp. 134–138°. Zur Analyse wurde noch 2mal aus Benzol-Petroläther umkristallisiert: Smp. 137–138°.



5 g 1-(*N*-Chloracetyl-*N*-phenylamino)-4,4-dimethyl-glutarimid und 2,73 g Piperidin in 30 ml abs. Benzol wurden 30 Min. stehengelassen (Abscheidung von Piperidin-hydrochlorid) und dann 20 Min. unter Rückfluss gekocht. Das im Vakuum eingedampfte Filtrat ergab VI e als zähflüssiges Öl, das nicht kristallisierte und deshalb ins Hydrochlorid übergeführt wurde: 4,3 g (71%) vom Smp. 210–213° (Zers.). Zur Analyse wurde noch 2mal aus Aceton-Äthanol-Äther umkristallisiert, wobei sich der Smp. nicht änderte (Tab. 1, Nr. 9).

In gleicher Weise wurden die Verbindungen Nr. 4, 13 und 16 (Tab. 1) hergestellt.

4. Pharmakologische Voruntersuchungen

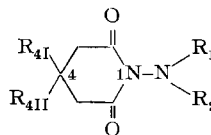
Die Verbindungen 1–18 (Tabelle 1) wurden von Herrn Dr. P. FABIANI, Laboratoires de l'Hôpital BROCA, Paris, auf ihre hypnotische Wirksamkeit geprüft.

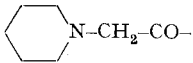

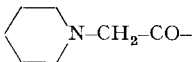

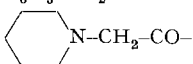



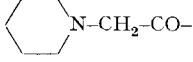


Prüfungsmethode: 1-proz. Suspensionen oder Lösungen der Standardsubstanz [Doriden®] und der Versuchssubstanzen 1–18 in Propylenglykol wurden Gruppen von 6–10 gleichaltrigen Mäusen vom gleichen Wurf, ca. 25 g schwer, intraperitoneal verabreicht. Dann wurde das Verhalten der Tiere beobachtet (Aufgeregtheit, Gleichgewichtsstörungen, Schläfrigkeit, Schlafentritt und Schlafdauer, Verhalten nach dem Wiedererwachen). Als Mass der hypnotischen Wirksamkeit wurde die mittlere relative Schlafdauer im Vergleich mit der Wirkung von Doriden® = 1 ermittelt (siehe Tab. 2). Die mittlere, durch Doriden® bewirkte Schlafdauer betrug bei der gewählten Versuchsanordnung 169 Min.

Einige der neuen hergestellten Verbindungen sind hypnotisch wirksam, doch erreicht keine derselben die Wirkungsstärke von Doriden®. Alle spirocyclischen Derivate (14–16) erwiesen sich als wirksam, während im übrigen keine Beziehung zwischen der Substitutionsweise und dem hypnotischen Effekt ersichtlich wird.

¹⁸⁾ O. ANTRICK, Liebigs Ann. Chem. 227, 361 (1885).

Tabelle 2. Hypnotische Wirkung der synthetisierten Verbindungen (vgl. Tab. 1), bezogen auf Doriden® = 1



Nr.	R ₁	R ₂	R _{4I}	R _{4II}	mittlere relative Schlafdauer	Toxizität
1	C ₆ H ₅ -	H-	H-	H-	0,42	gering
2	C ₆ H ₅ -	CH ₃ -CO-	H-	H-	0	gering
3	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -CO-	H-	H-	0,07	gross
4	C ₆ H ₅ -	 N-CH ₂ -CO-	H-	H-	0	gering
5	C ₆ H ₅ -	H-	CH ₃ -	CH ₃ -	0	gering
6		H-	CH ₃ -	CH ₃ -	0,07	gering
7	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -CO-	CH ₃ -	CH ₃ -	0	gross
8	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	CH ₃ -	CH ₃ -	0,13	gering
9	C ₆ H ₅ -	 N-CH ₂ -CO-	CH ₃ -	CH ₃ -	0,36	gross
10	C ₆ H ₅ -	H-	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	0	gering
11		H-	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	0,13	gering
12	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	0	gering
13	C ₆ H ₅ -	 N-CH ₂ -CO-	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	0,18	gering
14	C ₆ H ₅ -	H-			0,33	gering
15		H-			0,27	gering
16	C ₆ H ₅ -	 N-CH ₂ -CO-			0,31	gering
17	C ₆ H ₅ -	H-	C ₆ H ₅ -	H-	0,15	gering
18		H-	C ₆ H ₅ -	H-	0	gering

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden einige neue 4-substituierte 1-Phenylamino- und 1-(2-Pyridylamino)-glutarimide hergestellt. Als 1-(d. h. N-) Substituenten wurden eine Benzylgruppe und Acylreste (Acetyl-, Benzoyl- und Piperidinoacetyl-) und als 4-Substituenten Methyl-, Äthyl-, Phenyl- und spirocyclische Gruppen eingeführt.

Einige dieser neuen Glutarimide besitzen gewisse hypnotische Eigenschaften, kommen aber für eine therapeutische Verwendung nicht in Betracht.

Pharmazeutisches Institut der ETH, Zürich